

[文章编号] 1007-3949(2007)15-03-0205-04

•临床研究•

## 肥胖、糖脂代谢障碍对美托洛尔降压疗效的影响

姚远, 黄志军, 袁洪, 林玲, 邢晓为, 闫宏伟, 阳国平

(中南大学湘雅三医院临床药理中心, 湖南省长沙市 410013)

[关键词] 内科学; 肥胖; 中心性肥胖; 糖脂代谢异常; 美托洛尔; 降压疗效

[摘要] 目的 探讨肥胖、糖脂代谢障碍对选择性 $\beta_1$ 肾上腺素能受体阻滞剂美托洛尔降压疗效的影响。方法 筛选血压分级为1级或2级的原发性高血压患者300例,给予美托洛尔治疗8周,根据血压的降低判断其疗效,并分析肥胖或中心性肥胖、糖尿病和高脂血症对美托洛尔疗效的影响。结果 肥胖或中心性肥胖、糖脂代谢障碍可显著影响美托洛尔的降压疗效,正常体质指数组的降压有效率(68.4%)均高于超重组(47.4%)和肥胖组(39.4%),非中心性肥胖组的有效率(62.8%)也高于中心性肥胖组(46.6%),高脂血症和糖尿病对疗效的影响有性别差异。Logistic回归分析发现,体质指数是对美托洛尔疗效影响最大的因素。结论 肥胖、糖脂代谢障碍可影响美托洛尔的降压疗效,后者对男性影响更大。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The Influence of Obesity and Disorder of Glucolipide Metabolism on Antihypertensive Effect of Metoprolol

YAO Yuan, HUANG Zhijun, YUAN Hong, LING Ling, XING Xiaowei, LV Hongwei, and YANG Guoping

(Clinic Pharmacocenter, the Third Xiangya Hospital, the Center South University, Changsha 410013, China)

[KEY WORDS] Obesity; Centre Obesity; Disorder of Glucolipide Metabolism; Metoprolol; Antihypertensive Effect

[ABSTRACT] Aim To determine whether obesity and glucolipide metabolism could influence the antihypertensive effect of selective  $\beta_1$  adrenergic receptor blocker, metoprolol. Methods 300 Patients with 1 or 2 grade essential hypertension were enrolled and treated with metoprolol for 8 weeks, with analysis of the relationship between total effective rate and obesity or centre obesity, diabetes mellitus and hyperlipidemia. Results Patients with normal body mass index had greater effective rate of metoprolol treatment than patients who were overweight or obesity, patients without centre obesity had greater effective rate than the ones with centre obesity, and sex difference existed in the influence of diabetes mellitus and hyperlipidemia to metoprolol treatment ( $P < 0.05$ ). Body mass index were the most influential factors to effect of metoprolol through Logistic analysis.

Conclusion Obesity or centre obesity, diabetes mellitus and hyperlipidemia were related with antihypertensive treatment of metoprolol, specifically in men.

高血压是全球范围内的重大公共卫生问题,相对危险性评估机构已将此称为全球首位导致死亡的危险因素和第三位的疾病负担危险因素<sup>[1]</sup>。临床实践和临床研究发现,高血压是一种多病因的疾病,其影响因素包括遗传、环境和生活方式等等,其中肥胖、糖脂代谢障碍不仅可作为原发性高血压发病的独立危险因素,在高血压的发生、发展、预后中起到重要作用,亦对降压药物的疗效有着显著的影响。本研究分析了肥胖、糖尿病和高脂血症对第一线降压药物——选择性 $\beta_1$ 肾上腺素能受体阻滞剂美托洛尔降压疗效的影响,进一步完善和丰富高血压个

体化药物治疗的理论基础,具有一定的临床实用价值和指导意义。

### 1 对象与方法

#### 1.1 入选标准

按照《中国高血压防治指南》<sup>[2]</sup>标准,于湖南省中部地区选择1、2级原发性高血压患者,年龄18~75岁,同意参加本研究并签署知情同意书,排除有严重心脑血管疾病、糖尿病、肺部疾病、肝肾疾病者,符合要求者共计300例。

#### 1.2 美托洛尔干预

采用前后自身对照的临床试验方法,受试者均给予酒石酸美托洛尔25 mg/d,分2次口服降压治疗,根据血压情况调整剂量,共观察随访8周。测量用药前和用药后2、4、6及8周时的坐位血压。试验期间不服用其他可能影响美托洛尔疗效的药物和降

[收稿日期] 2006-11-07 [修回日期] 2007-02-20

[基金项目] 中央保健专项资金(169)资助

[作者简介] 姚远,硕士研究生,研究方向为高血压治疗, hanxiaoguo@21cn.com。黄志军,硕士,医师,研究方向为高血压病和心血管临床药理学。通讯作者袁洪,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为高血压病和心血管临床药理学。

压药物。

### 1.3 基本参数和生物化学指标

按照 2004 年中国肥胖问题工作组标准<sup>[3]</sup>, 以体质指数 (body mass index, BMI)  $\geq 24 \text{ kg/m}^2$  为超重, BMI  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  为肥胖; 根据腰围和臀围计算腰臀比, 男性  $> 0.90$ , 女性  $> 0.85$  或男性腰围  $> 85 \text{ cm}$ 、女性腰围  $> 80 \text{ cm}$  为中心性肥胖。血脂水平参照血脂异常防治建议<sup>[4]</sup>: 既往已诊断高脂血症或目前正在服用降脂药物, 总胆固醇  $> 5.72 \text{ mmol/L}$  或甘油三酯  $> 1.70 \text{ mmol/L}$ 。糖尿病和空腹血糖参照 WHO 诊断标准<sup>[5]</sup>: 既往已诊断糖尿病或目前正在服用降糖药物, 两次空腹血糖  $> 7.0 \text{ mmol/L}$ 。

### 1.4 降压疗效判断标准

参考《心血管药物临床试验评价方法的建议》<sup>[6]</sup>进行判断: 显效是指舒张压下降超过  $10 \text{ mmHg}$  并达到正常范围 ( $\leq 140/90 \text{ mmHg}$ ), 或者虽未降到正常范围, 但下降  $20 \text{ mmHg}$  或以上; 有效是指舒张压下降不及  $10 \text{ mmHg}$ , 但已达到正常范围, 或者舒张压下降  $10\sim 19 \text{ mmHg}$ , 未达到正常范围, 或者收缩压下降  $\geq 30 \text{ mmHg}$ ; 无效则是指未达到以上标准者。总有效率为有效率与显效率之和。

### 1.5 统计学分析

计数资料用率表示, 采用卡方检验, 若多组卡方检验有显著性差异, 进一步作两两间的卡方检验。多个变量之间用 Logistic 回归。

表 2. 中心性肥胖对美托洛尔降压疗效的影响

	无 效	有 效	显 效	总有效
无中心性肥胖 ( $n=121$ )	45 (37.2%)	28 (23.1%)	48 (39.7%)	76 (62.8%)
中心性肥胖 ( $n=161$ )	86 (53.4%)	32 (19.9%)	43 (26.7%)	75 (46.6%)

### 2.4 高脂血症对美托洛尔降压疗效的影响

服用美托洛尔 8 周后, 是否合并高脂血症对总有效率并无明显影响。性别分层后, 高脂血症仅对男性患者美托洛尔的降压疗效有影响 ( $P < 0.05$ ), 对女性患者影响不明显 (表 3)。

表 3. 高脂血症对美托洛尔降压疗效的影响

	无 效	有 效	显 效	总有效
无高脂血症				
男	24 (36.9%)	20 (30.8%)	21 (32.3%)	41 (63.1%)
女	32 (47.1%)	14 (20.6%)	22 (32.4%)	36 (52.9%)
高脂血症				
男	41 (54.7%)	12 (16.0%)	22 (21.3%)	34 (45.3%)
女	34 (46.0%)	14 (18.9%)	26 (35.1%)	40 (54.1%)

## 2 结 果

### 2.1 受试者一般情况

入选 300 例患者, 18 例因不良反应或失访等原因中途退出, 282 例完成了本试验, 其中男性 140 例, 女性 142 例, 年龄  $57.5 \pm 9.7$  岁, 入选时收缩压为  $149.0 \pm 12.6 \text{ mmHg}$ , 舒张压为  $92.0 \pm 7.7 \text{ mmHg}$ 。其中 BMI 正常者 95 例, 占 33.69%; 超重者 154 例, 占 54.61%; 肥胖者 33 例, 占 11.70%。中心型肥胖 161 例, 占 57.09%; 合并糖尿病 28 例, 占 10%; 合并高脂血症 149 例, 占 52.84%。

### 2.2 体质指数对美托洛尔疗效的影响

服用美托洛尔 8 周后, BMI 正常组、超重组和肥胖组美托洛尔降压疗效有明显差别 ( $P < 0.05$ ), 其中正常组总有效率高于超重组和肥胖组 ( $P < 0.05$ ), 超重组和肥胖组则无统计学差异 (表 1)。

表 1. 体质指数对美托洛尔降压疗效的影响

体质指数	无 效	有 效	显 效	总有效
正常 ( $n=95$ )	30 (20.3%)	21 (22.1%)	44 (46.3%)	65 (68.4%)
超重 ( $n=154$ )	81 (52.6%)	34 (22.1%)	39 (25.3%)	73 (47.4%)
肥胖 ( $n=33$ )	20 (60.6%)	5 (15.2%)	8 (24.2%)	13 (39.4%)

### 2.3 中心性肥胖对美托洛尔降压疗效的影响

服用美托洛尔 8 周后, 无中心性肥胖组总有效率高于中心性肥胖组 ( $P < 0.05$ ; 表 2)。

### 2.5 糖尿病对美托洛尔降压疗效的影响

服用美托洛尔 8 周后, 是否合并糖尿病对总有效率无明显影响。性别分层后, 糖尿病仅对男性患者美托洛尔的降压疗效有影响 ( $P < 0.05$ ), 对女性患者影响不明显 (表 4)。

### 2.6 多因素回归分析

以美托洛尔疗效 (0= 无效, 1= 有效) 为应变量  $y$ , BMI (1= 正常, 2= 超重, 3= 肥胖)、中心性肥胖 (1= 正常, 2= 中心性肥胖)、高脂血症和糖尿病 (0= 无, 1= 有) 为自变量  $X$ , Logistic 回归分析得到方程  $P = 1.959 - 0.592 \times \text{BMI} - 0.480 \times \text{中心性肥胖}$ ,  $\chi^2 = 16.156$ ,  $P < 0.05$ , 方程有统计学意义, 因中心性肥胖优势比的 95% 可信区间值跨越 1, 该因素对美托洛

尔疗效的影响有待进一步研究。说明 BMI 是四个因素中对美托洛尔降压疗效影响显著的因素(表 5)。

表 4. 糖尿病对美托洛尔降压疗效的影响

	无效	有效	显效	总有效
无糖尿病				
男	57 (43.9%)	32 (24.6%)	41 (31.5%)	73 (56.2%)
女	57 (46.0%)	24 (19.4%)	43 (34.7%)	67 (54.0%)
糖尿病				
男	8 (80.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)
女	9 (50.0%)	4 (22.2%)	5 (27.8%)	9 (50.0%)

表 5. Logistic 回归分析

自变量	回归系数	Wald 值	P	RR	95% 可信区间
BMI	- 0.592	8.487	0.004	0.553	0.372~ 0.824
中心性肥胖	- 0.480	3.524	0.060	0.619	0.375~ 1.021
常数	1.959	15.468	0.000	7.091	

### 3 讨论

随着生活方式和饮食结构的改变,肥胖和糖脂代谢障碍已成为普遍影响人类健康的危险因素,也是影响降压疗效的重要因素。肖琴等<sup>[7]</sup>发现,腰臀比和 BMI 越大,伊贝沙坦降压疗效越差,呈负相关。流行病学调查证实,以胰岛素抵抗为特征的肥胖型高血压人群所需要的治疗药物数量和治疗力度均大于非肥胖高血压人群,治疗剂量和药物种数与 BMI 呈正相关<sup>[8]</sup>。研究表明,降压药物联合治疗后,合并糖尿病的高血压患者血压下降幅度为 20.6/9.0 mmHg,无糖尿病患者为 21.4/9.9 mmHg,舒张压下降幅度差异有统计学意义;为达到相同的目标血压,前者需要更多、更大剂量的降压药物治疗<sup>[9]</sup>。因此,合并肥胖和糖脂类代谢障碍是导致降压疗效的重要原因。肥胖和糖脂代谢障碍影响降压疗效的具体机制并不完全清楚,目前认为胰岛素抵抗是高血压病、肥胖与糖、脂代谢障碍共同的病理基础,它不仅与高血压发生发展和预后密切相关<sup>[10]</sup>,亦可通过改变体液、内分泌代谢以及交感神经功能影响降压疗效<sup>[11-13]</sup>:胰岛素抵抗或高胰岛素血症患者存在交感神经系统的过度激活,释放肾素和去甲肾上腺素,促进血管紧张素 Ⅱ分泌和醛固酮产生;增加 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>交换从而增加肾小管对水钠的重吸收;促进小动脉平滑肌细胞增殖,造成血管收缩反应性增强;还可影

响血管内皮功能,使血管压力反射的敏感性减退;此外,BMI 还与肌肉毛细血管床的密度呈负相关( $r = -0.77$ ),减少的毛细血管床密度使得肥胖患者血管压力反射和对降压药物的敏感性低于正常体重患者<sup>[14]</sup>。Isaksson 等<sup>[14]</sup>研究证实,相对于降压疗效佳的高血压患者,对降压药物抵抗的患者存在胰岛素抵抗。Lind 等<sup>[15]</sup>研究也表明,胰岛素敏感度的降低与使用噻嗪类降压药的人群舒张压控制不佳密切相关( $r = -0.33$ ),并且随着 BMI 的上升,血压对噻嗪类的反应下降( $r = 0.28$ )。杨艺军等<sup>[16]</sup>研究发现,BMI 异常通过胰岛素抵抗显著影响降压疗效,并建议对降压效果不佳者,应早期发现胰岛素抵抗和糖代谢障碍。

在本研究中,肥胖或者中心性肥胖可显著影响美托洛尔的降压疗效,正常 BMI 组的有效率高于超重组和肥胖组,非中心性肥胖组的有效率也高于中心性肥胖组,经多元回归分析,BMI 是对美托洛尔疗效影响最大的因素。相反研究<sup>[17]</sup>认为,虽然肥胖可显著影响美托洛尔的动力学,但并不影响其降压疗效。本研究发现糖脂代谢障碍对美托洛尔疗效的影响存在性别差异,即合并糖尿病或者血脂紊乱的男性高血压患者降压疗效较未合并该两种疾病者差,但在女性患者中这种影响不明显。这与文献<sup>[18]</sup>的研究相符。该研究认为高胰岛素血症或胰岛素抵抗仅仅与雄性的 Wistar 大鼠相关,在持续胰岛素皮下注射下,雄性大鼠的胰岛素敏感性较雌性显著降低,而血压显著升高;另一项研究也证实,女性患者比男性患者有更好的胰岛素敏感性<sup>[19]</sup>。

本研究结果从另一个侧面说明了高血压病与患者的行为方式密切相关,良好的生活习惯、饮食和体重的控制有利于高血压患者的治疗,可与药物治疗相辅相成。因此,在选择正确的降压药物之外,控制人群体重、纠正糖、脂类代谢紊乱,改善膳食结构也是我国高血压病人干预的重点<sup>[20]</sup>,对于高血压人群,尤其是男性患者的治疗有着不可忽视的作用。

#### [参考文献]

- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL. Comparative risk assessment collaborative group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease [J]. *Lancet*, 2002, **360** (9343): 1 347-360.
- 中国高血压防治指南修订委员会. 2004 年中国高血压防治指南(实用本)[J]. *高血压杂志*, 2004, **12** (6): 483-486.
- 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. *营养学报*, 2004, **26** (1): 1-4.
- 中华心血管病杂志编辑委员会. 血脂异常防治建议[J]. *中华心血管病杂志*, 1997, **25** (3): 169-172.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, **15**

- (7): 539-553.
- [6] 刘国仗, 胡大一, 陶萍, 诸骏仁, 郭林妮, 郭静萱, 等. 心血管药物临床试验评价方法的建议[J]. 中华心血管病杂志, 1998, **26** (1): 5-11.
- [7] 肖琴, 臧桐华, 徐希平. 伊贝沙坦治疗原发性高血压疗效的影响因素分析[J]. 疾病控制杂志, 2005, **9** (2): 134-136.
- [8] Saito I, Murata K, Hirose H, Tsujioka M, Kawabe H. Relation between Blood Pressure Control, Body Mass Index, and Intensity of Medical Treatment [J]. *Hypertens Res*, 2003, **26** (9): 711-715.
- [9] Brown MJ, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Influence of Diabetes and Type of Hypertension on Response to Antihypertensive Treatment [J]. *Hypertension*, 2000, **35** (5): 1 038-042.
- [10] Lebovitz HE. Insulin resistance—a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease [J]. *Diab Obes Metab*, 2006, **8** (3): 237-249.
- [11] Shimamoto K, Ura N. Mechanisms of insulin resistance in hypertensive rats [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2006, **28** (6): 543-552.
- [12] Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes [J]. *Am J Hypertens*, 2001, **14** (11 Pt 2): 304S-309S.
- [13] Jeremy RW, McCarron H. Effect of hypercholesterolemia on  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^{+}$  channel-mediated vasodilatation in vivo [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, **279** (4): H1 600-608.
- [14] Isaksson H, Cederholm T, Jansson E, Nygren A, Ostergren J. Therapy-resistant hypertension associated with central obesity, insulin resistance, and large muscle fibre area [J]. *Blood Press*, 1993, **2** (1): 46-52.
- [15] Lind L, Berne C, Andersson PE. Is insulin resistance a predictor of the blood pressure response to antihypertensive treatment [J]? *J Hum Hypertens*, 1995, **9** (9): 759-763.
- [16] 杨艺军, 张志寿. BMI对高血压病病人降压疗效的影响[J]. 人民军医, 2005, **28** (12): 690-692.
- [17] Galletti F, Fasano ML, Ferrara LA, Groppi A, Montagna M, Mancini M. Obesity and beta blockers: influence of body fat on their kinetics and cardiovascular effects [J]. *J Clin Pharmacol*, 1989, **29** (3): 212-216.
- [18] Galipeau DM, Yao L, McNeill JH. Relationship among hyperinsulinemia, insulin resistance, and hypertension is dependent on sex [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, **283** (2): H562-H567.
- [19] Laws A, Hoen HM, Selby JV, Saad MF, Haffner SM, Howard BV. Differences in insulin suppression of free fatty acid levels by gender and glucose tolerance status [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (1): 64-71.
- [20] 王中群, 吕全军, 裴迎新, 王旗, 朱明君, 时宝庆, 等. 原发性高血压与膳食及其他相关因素的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, **12** (4): 461-465.

(此文编辑 文玉珊)